

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Service de médecine interne de
l'Hôpital de La Chaux-de-Fonds
Institut de Morphologie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Dr Bernard Courvoisier,
professeur associé
Prof. Ch. A. Baud

**Traitement des ostéopathies atrophiques
par le fluorure de sodium**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Marcel THIEBAUD

de

Brot-Dessous (Neuchâtel)

Thèse No 3176

1969

Bâle

Schwabe & Co · Éditeurs

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545925_0033

**Traitement des ostéopathies atrophiques
par le fluorure de sodium**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Marcel THIEBAUD

de

Brot-Dessous (Neuchâtel)

Thèse No 3176

Bâle

Schwabe & Co · Éditeurs

1970

La Faculté de médecine, sur le préavis du Dr Bernard Courvoisier, professeur associé, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 24 septembre 1969.

Le doyen ad interim:

Prof. J. Posternak

Thèse No 3176



A ma femme

Résumé. L'action du fluor dans les ostéopathies atrophiques diffuses est étudiée chez 13 malades âgés de 49 à 86 ans, 12 cas d'ostéoporose et 1 cas de maladie de Paget atrophique. Le fluorure de sodium a été administré à des doses quotidiennes de 30-60 mg d'ion fluor pendant des périodes de 140-300 jours. Une diminution nette et durable des douleurs a été éprouvée par 8 malades. La valeur très relative de ce critère subjectif est discutée. Les contrôles radiologiques pratiqués à la fin du traitement ne montrent pas d'augmentation de la densité osseuse, mais une stabilisation du processus atrophique, à part deux fractures «spontanées». L'évolution des paramètres biologiques sous traitement se caractérise par l'absence de modifications de la calcémie et de la phosphatémie, un abaissement de la calciurie, une augmentation de l'hydroxyprolinurie et une élévation de la phosphatase alcaline sérique. Ces résultats suggèrent que le fluor entraîne une diminution de la résorption osseuse par rapport à l'apposition, normale ou augmentée. Les microradiographies de biopsies de crête iliaque effectuées chez 9 malades montrent que le fluor provoque la formation d'os compact et spongieux présentant les altérations typiques de la fluorose: l'os «tacheté» diffère de l'os normal par des défauts d'apposition, des ostéocytes plus nombreux, irrégulièrement répartis et logés dans de grandes lacunes. Les dosages du fluor dans l'urine permettent d'estimer à environ 50% la quantité de fluor retenue dans l'organisme et fixée dans le squelette; dans les biopsies, elle est de 3 g‰ en moyenne. Le fluorure de sodium administré en comprimés entérosolubles a été bien toléré; aucun effet secondaire ou/et toxique n'a été mis en

évidence. Compte tenu de l'incertitude qui subsiste quant à la qualité de l'os néoformé sous l'action du fluor, ce traitement ne semble pas encore devoir être préconisé en médecine pratique.

Summary. The action of fluoride on diffuse bone atrophies was studied in 13 patients aged 49 to 80 years (12 with osteoporosis and 1 with Paget's disease of the atrophic type). Sodium fluoride was given daily in doses of 30 to 60 mg fluoride in ion for 140 to 300 days. Clinically this treatment relieved pain in 8 patients. The very relative significance of this subjective criterion is discussed. X-ray controls at the end of the treatment showed no increase in bone density. Except for two "spontaneous" fractures, the atrophic process was stabilized. The biological tests showed no change in blood calcium and blood phosphate; calciuria was decreased while hydroxyprolinuria and blood alkaline phosphatase were increased, suggesting a diminution of bone absorption compared to apposition, which was normal or increased. Microradiographic studies of iliac crest biopsies in 9 patients show that fluoride induces the formation of compact and cancellous bone with typical structural alterations of fluorosis: "mottled bone", which differs from normal bone by apposition defects and an increase of osteocytes irregularly spread and located in large lacunae. Urinary fluoride dosages show that about 50% of fluoride given is retained by the patient and stored in bones; the biopsies contain an average of 3 g‰ fluoride. The enteric coated tablets of sodium fluoride were well tolerated without any secondary and/or toxic effects. Considering that the newly formed bone induced by this substance is of uncertain quality, the present observations are not to be taken as an indication that fluoride should be used in the treatment of osteopathies of atrophic type in general medicine.

Les analyses ont été effectuées au Laboratoire de l'Hôpital de La Chaux-de-Fonds. Directeur: Dr R. Zender.

Les examens microradiographiques ont été effectués par le Prof. C.-A. Baud (Institut de morphologie de l'Université de Genève).

La fluorose décrite par MØLLER et GUDJONSSON en 1932 [61], puis par ROHOLM en 1937 [79], est une affection résultant d'une exposition prolongée au fluor. Elle peut être soit professionnelle [61, 79], soit endémique, dans les contrées où l'eau contient une quantité trop forte de fluor [43, 68, 87, 90].

La fluorose a la particularité bien connue d'intéresser essentiellement – peut-être exclusivement – le squelette et les dents. Les altérations osseuses sont caractérisées à l'examen radiologique par une «ostéosclérose» qui atteint principalement la colonne et le bassin: augmentation de la radio-opacité, contours imprécis, irréguliers; aspect flou et effacement progressif de la trame; au stade avancé, les os se présentent comme des ombres marbrées très denses, avec disparition de toute image de structure. Ces lésions s'accompagnent fréquemment d'ostéophytose et de calcifications ligamentaires. La symptomatologie est généralement discrète. Bien que l'on ignore encore son mode d'action sur les mécanismes cellulaires de la formation et de la résorption du tissu osseux et sur la qualité de l'os nouvellement formé, on admet que le fluor s'incorpore à la maille cristalline par substitution des ions F aux ions OH [8, 9, 64]. L'étude par diffraction des rayons X de l'os fluoré a montré que la taille des cristaux d'apatite est augmentée [7, 27, 37, 94]. Cette amélioration de la «cristallinité» aurait pour effet de diminuer la solubilité du minéral osseux [93, 94]. Le fait que l'os fluoré est moins facilement décalcifié par l'EDTA [67] et résiste davantage à l'action de la parathormone [36] parle en faveur de cette hypothèse. Les lésions dentaires de la fluorose sont caractérisées par de petites taches blanches sur la surface de l'émail. Lorsque les doses de fluor augmentent, apparaissent des taches brunes puis des érosions [68].

En ce qui concerne la toxicité du fluor sur les autres systèmes, de nombreux travaux ont été consacrés à ce sujet. Malgré la parenté chimique du fluor et de l'iode et la possibilité théorique d'une action compétitive de ces ions dans la synthèse des hormones thyroïdiennes, il a été observé que la fluorose n'entraîne pas d'altération de la fonction thyroïdienne et n'a pas d'action goitrogène chez l'homme [39, 41, 42, 45]. Des altérations fonctionnelles des reins – principal organe d'excrétion du fluor – n'ont été signalées qu'aux Indes [87] et sont probablement conditionnées par d'autres facteurs, nutritionnels en particulier. Les autres travaux ne mentionnent pas de néphropathies sauf à des doses toxiques massives. Les troubles neurologiques et oculaires sont également exceptionnels. Des lésions rétinienues provoquées chez le rat par l'ingestion de fortes doses de NaF n'ont pas été signalées chez l'homme. La seule observation de névrite optique mentionnée dans la littérature concerne un sujet hypoparathyroïdien [34]. Les rares cas de troubles radiculaires sont attribués à des compressions par hypertrophie des corps vertébraux [82, 85, 86]. Une influence de l'ingestion du fluor sur l'incidence du mongolisme, évoquée par RAPPAPORT [70], n'a pas été confirmée [17]. Dans le domaine de l'oncologie, les études de l'action inhibitrice du fluor sur la glycolyse des cellules malignes ont donné des résultats négatifs et ont révélé en même temps l'absence de toxicité de cette substance, même à très fortes doses [18]. Enfin, une statistique établie sur plusieurs milliers de cas a montré que le fluor n'a pas d'incidence sur le taux de mortalité [62].

Compte tenu d'une part de l'affinité du fluor pour le squelette et la dent, d'autre part de son innocuité pour les autres systèmes, il convenait d'étudier les indications de cette substance dans le traitement des affections dentaires et osseuses. L'efficacité du fluor à faibles doses dans la prévention de la *carie dentaire* est actuellement reconnue. En ce qui concerne la *pathologie osseuse*, il faut mentionner les études faites dans des populations consommant une eau de teneur en fluor sensiblement supérieure à la norme (correspon-

dant à un apport de 1 mg de F⁻ par litre et par jour) qui ont montré que l'incidence de l'ostéoporose chez les femmes âgées est plus faible que dans les populations normales [5, 16, 58]. D'autres travaux analogues qui ne mentionnent pas d'action préventive du fluor sur l'ostéoporose mettent en évidence la parfaite innocuité de cet élément sur le squelette [24, 42, 47, 50]. Les observations de la fluorose ont incité RICH [74, 75] à utiliser, pour la première fois, le fluor dans le traitement des ostéopathies atrophiques: dans 5 cas d'ostéoporose et 1 cas de maladie de Paget, l'administration quotidienne de 60 mg de NaF pendant 14 semaines a eu un très bon résultat sur les symptômes subjectifs et a amélioré les bilans calciques. Ces résultats ont été confirmés et complétés par différents auteurs. Contrairement à ce qui est connu au cours de la calcithérapie massive où le Ca⁴² n'est retenu qu'au début du traitement, l'administration de fluor entraîne une augmentation progressive de la rétention calcique [14, 19, 71, 74, 75, 77]. Le bilan calcique peut rester positif deux ans après le début du traitement [71]. Ces modifications s'accompagnent d'une augmentation de la minéralisation du squelette [5, 14, 15, 19, 60, 73]. Des résultats analogues sont signalés non seulement dans l'ostéoporose mais également dans la maladie de Paget [14, 28, 69, 73, 75, 76, 77]. En ce qui concerne le rôle éventuel du fluor dans les fractures, on n'a pas observé de diminution de la fréquence des fractures du col fémoral chez les femmes âgées dans les régions où l'eau est fluorée [35]; l'administration de fluor a été néanmoins proposée aussi bien dans la prévention [21] que dans le traitement [67] de ces fractures. Enfin le fluor a donné des résultats positifs dans le traitement du myélome (diminution des douleurs) dans une proportion importante de cas [20, 73, 75]. Pour compléter cette introduction, il faut signaler que d'autres auteurs ont une opinion différente au sujet de l'indication d'un traitement des ostéopathies par le fluor qu'ils estiment inefficace, aussi bien dans l'ostéoporose [19, 81] que dans la maladie de Paget [23, 44] ou dans le myélome [63].

Observations personnelles

Nous avons étudié les effets de l'administration du fluor (NaF) dans des cas d'ostéopathies atrophiques par des appréciations subjectives (douleurs) et objectives (dosage des paramètres biologiques reflétant le métabolisme osseux, radiographies, examens histologiques) et nous avons recherché d'éventuelles altérations toxiques au niveau d'autres organes que le squelette.

Matériel et méthodes

13 sujets âgés de 49 à 86 ans (1 homme et 12 femmes) dont 12 cas d'ostéoporose diffuse et 1 cas de maladie de Paget atrophique ont été traités. Parmi les cas d'ostéoporose, 7 peuvent être qualifiés de séniles, 2 de post-ménopausiques, 1 d'«idiopathique» (homme de 53 ans), enfin 2 ont été découvertes chez des femmes

Tableau 1. Patients traités au fluor

Nom	Age (ans), sexe	Diagnostic	Durée du traitement (jours)	Dose totale de F ⁻ (g)	Dose journalière moyenne de F ⁻ (mg)
1. B. P.	53 ♂	ostéoporose idiopathique	307	12,7	41
2. C. L.	86 ♀	ostéoporose sénile	223	6,7	30
3. D. E.	85 ♀	ostéoporose sénile, décédée en cours de traitement	145	4,3	30
4. G. C.	49 ♀	ostéoporose post-ménopausique	140	8,4	60
5. J. H.	53 ♀	ostéoporose avec hyperthyroïdie	208	13,7	66
6. M. C.	56 ♀	maladie de Paget	260	9,7	37
7. P. M.	79 ♀	ostéoporose sénile	210	6,3	60
8. P. M.	73 ♀	ostéoporose sénile	184	5,5	30
9. R. R.	61 ♀	ostéoporose post-ménopausique	201	6,0	30
10. T. A.	73 ♀	ostéoporose sénile	212	4,0	18
11. V. J.	65 ♀	ostéoporose avec hyperthyroïdie	229	14,5	63
12. W. C.	79 ♀	ostéoporose sénile	191	5,7	30
13. Z. J.	70 ♀	ostéoporose sénile	200	6,0	30

ayant souffert d'une hyperthyroïdie stabilisée au moment du traitement fluoré. Il s'agissait, dans tous les cas, d'ostéopathies douloureuses.

7 malades ont reçu 30 mg d'ion fluor pendant 200 jours tandis que les 6 autres ont été traités de façon moins schématique et ont reçu des doses quotidiennes de 30-60 mg pendant des périodes variant de 140 à 307 jours¹. Le Tableau 1 indique la liste des patients avec le diagnostic de l'ostéopathie, la durée du traitement et la dose de fluor administrée.

Paramètres biologiques. Le métabolisme osseux a été contrôlé par les examens suivants:

- Dosages sanguins: calcium, phosphore, phosphatase alcaline. Ces paramètres ont été dosés de façon régulière, en général toutes les 2 semaines.
- Dosages urinaires: calcium, hydroxyproline. Ces déterminations ont été effectuées avant et après traitement, sous régime pauvre en calcium et en collagène, dans des urines recueillies en milieu hospitalier, en général pendant 3 jours consécutifs. En cours de traitement, les dosages ont été pratiqués dans des urines collectées à domicile dans la plupart des cas et sous régime libre.

Méthodes de dosage:

- Calcium: titration à l'EDTA.
- Phosphore: colorimétrie par réaction avec le molybdate.
- Phosphatase alcaline: le substrat est le p-nitrophényl-phosphate.
- Hydroxyproline: colorimétrie par réaction au p-aminobenzaldéhyde après hydrolyse acide, selon une méthode non publiée, mise au point par R. VUILLE [91].

Radiographies. Dans tous les cas nous avons effectué des radiographies de la colonne vertébrale et du bassin avant et après traitement. Le plus souvent ce sont ces examens radiologiques, motivés par les douleurs, qui ont servi de base au diagnostic de la maladie.

Histologie. 7 patients ont subi une biopsie osseuse de la crête iliaque à la fin du traitement, 2 autres avant et après. Ces biopsies ont été examinées au microscope en technique ordinaire et par microradiographie.

Fluor. Il a été dosé dans les urines de 24 h chez 11 sujets à de nombreuses reprises afin d'évaluer la quantité retenue dans

l'organisme, et dans les biopsies osseuses de 8 malades. Le dosage urinaire a été effectué par microdiffusion et colorimétrie, selon BÄUMLER et GLINZ [10], alors que dans l'os des microdosages furent pratiqués selon la méthode de RICHARDSON [78].

Autres examens. Tous les patients (à l'exception de deux où les investigations ne furent que partielles) ont été soumis à des contrôles réguliers destinés à déceler d'éventuels effets toxiques du fluor. Ils comprenaient la formule sanguine, la vitesse de sédimentation, le sédiment urinaire. Les fonctions rénales ont été testées avant et après traitement au moyen d'une épreuve de concentration, d'un test d'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine (PSP), d'une clearance de la créatinine et d'un dosage de l'azote uréique sanguin. Enfin les malades ont subi un examen clinique complet avec une attention particulière pour le système ostéo-articulaire avant et après traitement.

Résultats

Effets sur la douleur (Tab. 2)

Huit malades ont signalé une nette diminution des douleurs osseuses se manifestant après plusieurs mois de traitement et se prolongeant jusqu'à la fin de l'étude (soit pendant 2-4 mois). Pour 5 d'entre eux qui se plaignaient de douleurs très pénibles avant le traitement, le soulagement fut particulièrement ressenti et 3 ont même annoncé une disparition complète de leurs douleurs. Chez 5 sujets revus un an après la fin du traitement l'amélioration était toujours manifeste. Ces observations ont été corroborées sur le plan clinique par une diminution des douleurs osseuses provoquées (mobilisation, palpation, percussion) et une meilleure souplesse de la colonne vertébrale avec une distance doigts-sol diminuée ou même ramenée à zéro chez 3 malades. Il est à noter qu'un des bons résultats a été obtenu chez une patiente atteinte de maladie de Paget qui souffrait de douleurs très pénibles dans les membres inférieurs avec une invalidité quasi totale. L'amélioration n'est intervenue que tardivement, après plus de six mois. 3 malades n'ont pas répondu au traitement et 2 autres ont présenté une amélioration fugace tout au début de l'administration de fluor. Chez une pa-

¹ Le fluor a été administré sous forme de comprimés de fluorure de sodium entérosolubles dosés à 10 mg de F⁻ et fournis par la maison Zyma (Nyon) (préparation hors commerce).

Tableau 2. Résultats principaux

Cas No	Amélioration subjective	Phosphatase alcaline	Hydroxyprolinurie	Calciurie	Examens morphologiques		Fonctions rénales
					radiologiques	histologiques	
1	++	↗	(↘)	↘	légère densification fracture br. ischio-pub.	os tacheté	=
2	++	↗	↗	↘	légère densification	os tacheté	=
3	0	↗			fracture col fémoral post-traumatique	os tacheté	
4	+	↗	=	↘	affection stabilisée		=
5	++	(↗)	↗	↘	affection stabilisée	os tacheté	=
6	++	↗	↗	=	affection stabilisée	os tacheté	=
7	+	↗	↗	↘	fracture br. ischio-pub.	os tacheté	=
8	0	(↗)	↘	↘	affection stabilisée	os tacheté	=
9	+	(↗)	↗	(↘)	légère progression	os tacheté	=
10	++				affection stabilisée	os tacheté	=
11	0	↗	=	(↘)	affection stabilisée		=
12	démence sénile					os tacheté	
13	0	↗	↗	(↗)	affection stabilisée	os tacheté	↘

tiente atteinte de démence sénile, l'appréciation subjective était impossible.

Effets sur le métabolisme osseux

En ce qui concerne la phase minérale l'effet du fluor se résume par une diminution de la calciurie. La calcémie et la phosphorémie n'ont pas montré de fluctuation significative. L'excrétion urinaire moyenne de calcium à la fin du traitement montre une diminution nette chez 6 malades par rapport au contrôle effectué avant l'administration de fluor (Fig. 1). La baisse moyenne, calculée après 6 mois de traitement au minimum dans 10 cas, est de 33% par rapport à l'excrétion moyenne avant le traitement. L'analyse de variance montre que cette décroissance est significative (Tab. 3). Il ne semble pas y avoir de relation entre la quantité de fluor administrée et l'importance de la baisse des calciuries. Cependant les deux cas qui montrent une légère augmentation après traitement avaient reçu des doses relativement faibles. La moyenne des calciuries pour chaque patient s'est toujours située dans la norme,

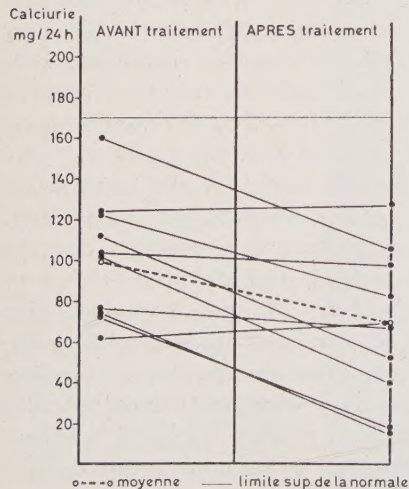


Fig. 1. Calciuries avant et à la fin du traitement chez 10 malades (cf. Tab. 4).

Tableau 3. Modifications de la calciurie sous l'influence du fluor

Cas No	Calciuries moyennes (mg/24 h)		Variations
	avant traitement	après traitement	
1	122	82	-42
2	72	18	-54
4	112	52	-60
5	102	40	-62
6	123	127	+4
7	160	105	-55
8	73	15	-58
9	103	97	-6
11	74	67	-7
13	62	69	+7
Total	1003	672	-331
Moyenne générale	100	67	-33

Baisse moyenne de la calciurie après traitement: 33 mg soit 33%;
P <0,001
Test t pour différences couplées des moyennes par sujet: t = 3,618;
P <0,01
Test de Wilcoxon pour différences couplées: P <0,02

soit au-dessous de 170 mg/24 h. Un des deux sujets ayant souffert d'hyperthyroïse a montré une baisse marquée du calcium urinaire après traitement alors que le cas de maladie de Paget a continué d'excréter la même quantité.
L'étude de l'excrétion urinaire d'hydroxyproline, conduite parallèlement à celle du calcium, a permis de suivre les effets du fluor sur la phase organique de l'os. La quantité de cet acide aminé ne dépasse pas 40 mg/24 h chez l'adulte normal et sous régime pauvre en collagène [55]. A la fin du traitement par le NaF, l'hydroxyprolinurie s'élève de 47%, dans le groupe de

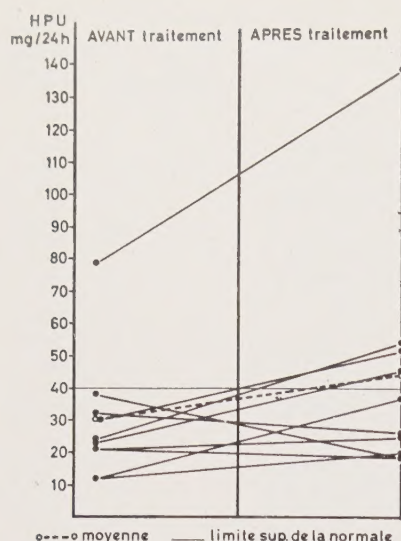


Fig. 2. Hydroxyprolinurie avant et à la fin du traitement chez 10 malades (cf. Tab. 5).

10 sujets où ce dosage a pu être effectué, par rapport à ce qu'elle était avant l'administration de fluor (Fig. 2). Prises individuellement ces variations sont beaucoup moins significatives que celles de la calciurie. Le groupe de 10 sujets n'est pas homogène. On constate une élévation nette chez 6 malades, une différence peu importante chez 3 autres et une assez forte diminution dans 1 cas. L'analyse de variance montre une interaction significativement supérieure ($P < 0,001$) à la variabilité dans les groupes de sujets avant et après traitement. Dans ces conditions la variabilité, testée entre les moyennes générales avant et après le traitement par rapport à l'interaction et non plus au reste groupé, ne donne pas un résultat significatif ($P > 0,05$). Toutefois le test de Wilcoxon pour les différences couplées des moyennes par sujet donne un $P > 0,05$ qui est à la limite de la valeur statistique (Tab. 4). Il n'y a pas de relation entre la quantité de fluor administrée et les variations de l'hydroxyprolinurie. La plus forte augmentation s'est faite dans le cas de la maladie de Paget où, théoriquement, se produit le plus grand remaniement osseux.

L'activité cellulaire *ostéoblastique* a été évaluée par un dosage régulier de la phosphatase alcaline qui subit une élévation nette et significative. Les examens cliniques et biologiques n'ont pas fait suspecter de troubles hépatiques. L'analyse de régression portant sur 12 cas pendant les 32 premières semaines de traitement montre qu'il existe une relation significative et positive entre la durée du traitement et le taux de la phosphatase alcaline sérique (Fig. 3). Bien que la dispersion des valeurs autour de la droite de régression soit assez forte, le test de linéarité est à peu près respecté ($P \approx 0,05$) et le test de signification ($b \neq 0$) est nettement positif ($0,01 > P > 0,001$).

Il n'y a pas de corrélation entre les variations du calcium urinaire et celles de l'hydroxyproline. Par contre on peut mettre en rapport l'augmentation de l'hydroxyprolinurie et celle de la phosphatase alcaline.

Tableau 4
Modifications de l'hydroxyprolinurie sous l'influence du fluor

Cas No	Hydroxyprolinuries moyennes (mg/24 h)		Variations
	avant traitement	après traitement	
1	32	26	-6
2	12	20	+8
4	21	19	-2
5	23	45	+22
6	79	138	+49
7	24	54	+30
8	38	19	-19
9	30	51	+21
11	21	25	+4
13	12	37	+25
Total	292	434	+142
Moyenne générale	29	43	+14

Augmentation moyenne de l'hydroxyprolinurie après traitement: 14 mg soit 47%

Interaction significativement supérieure ($P < 0,001$) à la variabilité dans chacun des groupes.

Variabilité entre moyennes générales: $P > 0,05$

Test t pour différences couplées des moyennes par sujet: $t = 2,076$; $P > 0,05$

Test de Wilcoxon pour différences couplées: $P = 0,05$

Parmi les 6 sujets qui ont montré une élévation de l'hydroxyprolinurie, 4 présentent une nette augmentation de la phosphatase alcaline et les 2 autres une augmentation moins apparente (cf. Tab. 2). Alors que l'élévation de la phosphatase alcaline s'observe après quelques semaines déjà, celle de l'hydroxyproline urinaire ne se produit qu'après plusieurs mois et, pour la moyenne des cas, après 6 mois. Il n'est pas possible d'établir de corrélation entre la durée du traitement et la dose de fluor d'une part et l'amélioration subjective et les modifications des paramètres biologiques d'autre part.

La Fig. 4 représente les variations des paramètres biologiques chez un sujet au cours du traitement avec les mesures de la fluorurie qui seront discutées plus loin.

En ce qui concerne les *examens radiologiques*, la comparaison entre les clichés pris avant et après le traitement n'a pas apporté beaucoup de renseignements sur l'efficacité du fluor et on peut même dire que, sous cet angle, elle a été défavorable. En effet une fracture spontanée de la branche ischio-pubienne s'est produite en cours de traitement chez deux malades dont un avait reçu une assez forte dose de fluor (12,7 g en 10 mois). Une fracture du col fémoral survenue chez une patiente après trois mois de traitement a pu être attribuée à un traumatisme sérieux. A part ces fractures les radiographies n'ont pas montré de nouvelles lésions après traitement, et dans 6 cas où plusieurs contrôles radiologiques avant l'administration de fluor

Fig. 3. Variations de la phosphatase alcaline sérique sous l'influence du traitement.

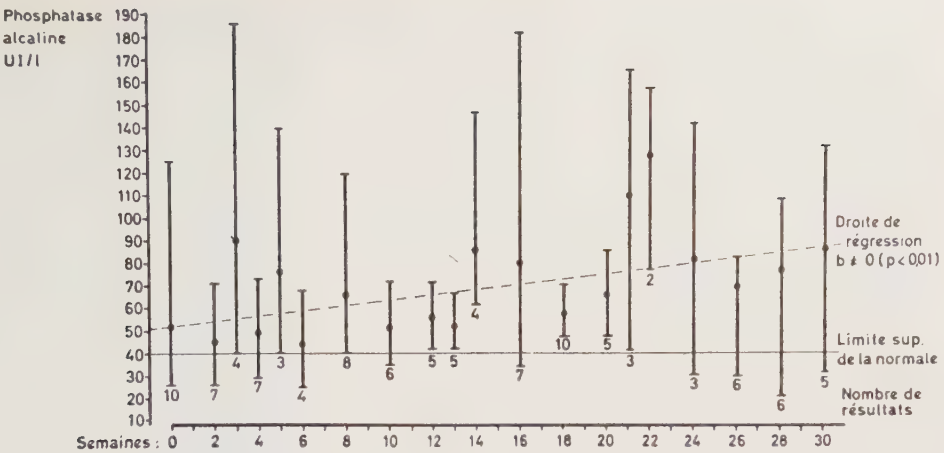


Fig. 4. Représentation graphique des variations des paramètres biologiques et de la fluorurie chez le sujet No 5.

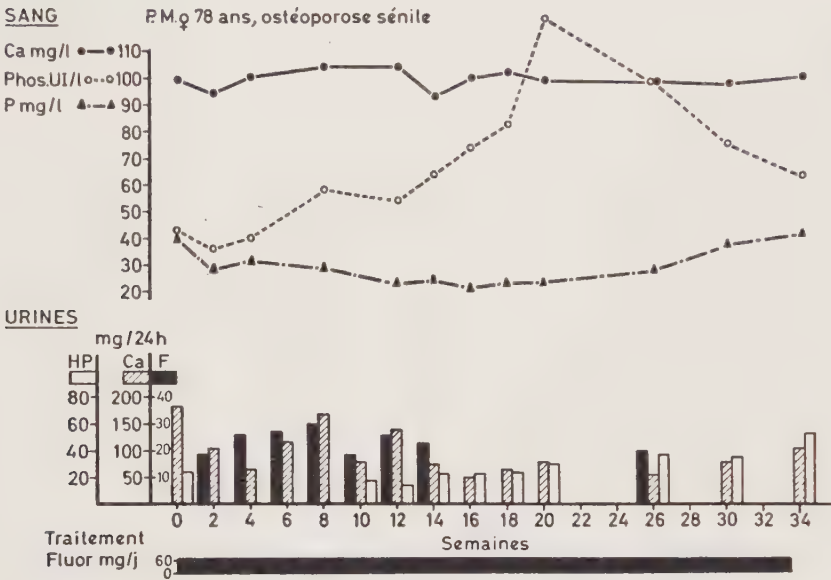
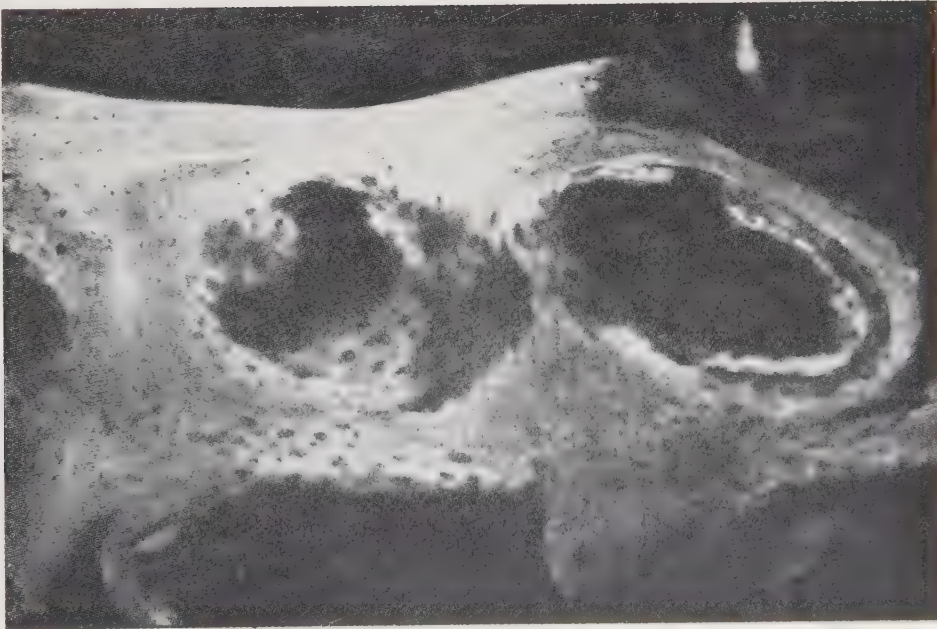


Fig. 5. Microradiographie d'os spongieux. L'os tacheté se reconnaît aisément à son aspect flou et à ses grandes lacunes. A noter à droite de la préparation la confluence des lacunes.



avaient montré une affection en évolution, elles donnaient la nette impression d'une stabilisation du processus morbide. Dans deux cas il semble même qu'il y ait une légère augmentation de la densité des vertèbres lombaires.

L'examen microscopique des biopsies prélevées après traitement a montré les altérations typiques de l'ostéofluorose. Les modifications engendrées par le fluor s'observent au niveau de l'os compact et de l'os spongieux. Elles sont caractérisées par une entité morphologique, l'os tacheté qui se distingue facilement à l'examen microscopique des microradiographies (Fig. 5). Il diffère de l'os normal par l'existence d'ostéocytes en nombre augmenté et irrégulièrement répartis, de lacunes plus grandes qui peuvent confluer, et de lignes radiotransparentes, minces et nettes représentant des défauts d'apposition. Sur des coupes non colorées, au microscope ordinaire, on remarque des taches brunâtres à la périphérie des ostéones. Au niveau de l'os spongieux on trouve des travées d'os ancien avec, en bordure, de l'os tacheté dont l'aspect est typique, contrastant nettement avec l'os voisin normal (Fig. 5, 6, 7). La séparation entre les deux zones peut être délimitée de façon encore plus évidente par marquage à la tétracycline. Les lacunes de l'os ancien visibles sur une même préparation ne sont pas agrandies, ce qui témoigne d'une action du fluor uniquement sur l'os en formation au cours du traitement. La substance intercellulaire de l'os tacheté n'apparaît pas moins minéralisée que celle de l'os adjacent normal, mais elle est répartie de façon plus irrégulière. Au fur et à mesure que le degré de fluorose augmente, les lésions deviennent plus importantes. Au niveau de la corticale, les cavités de résorption sont énormes et les lacunes très agrandies. Il a été possible d'étudier par diffraction des rayons X l'échantillon d'os du cas no 6. La maille élémentaire

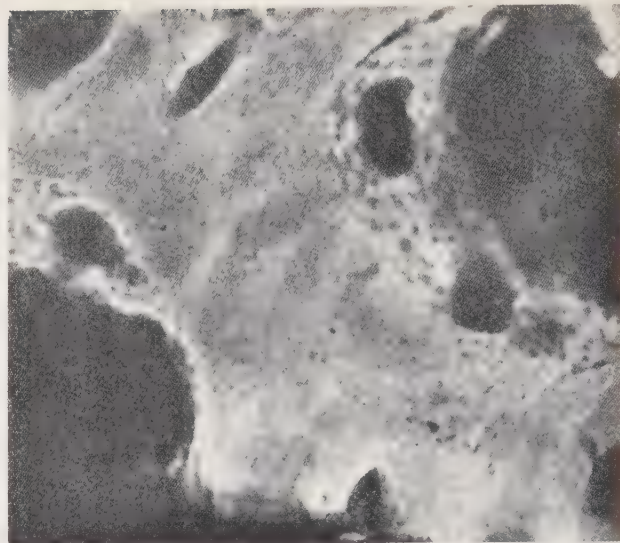


Fig. 6. Microradiographie d'os spongieux montrant à nouveau l'aspect typique de l'ostéofluorose.

de l'apatite a été mesurée; la longueur de a est plus courte que chez les témoins, ce qui prouve que le fluor a été incorporé dans le réseau cristallin de la substance minérale osseuse. Ces études purement qualitatives ne permettent pas de conclure à une augmentation du tissu osseux pris dans son ensemble.

Dosage du fluor

Les dosages du fluor urinaire effectués régulièrement chez 11 malades donnent des valeurs comprises entre 30 et 62% du fluor ingéré avec une moyenne de 44,5% (Tab. 5). En d'autres termes 55,5% du fluor ingéré est retenu en moyenne dans l'organisme. L'élimination se fait régulièrement et il n'y a pas de différences significatives entre les quantités retenues au début et à la fin



Fig. 7. Microradiographie d'os spongieux. L'aspect de l'os tacheté est plus irrégulier que sur les autres préparations, les lacunes sont particulièrement grandes.

Tableau 5. Quantités de fluor dosées dans l'urine et dans l'os

Cas No	Quantité moyenne de F ⁻ ingérée (mg/24 h)	Quantité moyenne de F ⁻ excrétée dans l'urine (mg/24 h)	% du F ⁻ ingéré excrété dans l'urine de 24 h	Quantité de F ⁻ dans l'os (cendres) (mg‰)
1	41	24	53,6	1,720
2	30	10,8	36	2,863
3	30	18,5	62	3,010
4	60	23,8	39,6	
5	66	23,3	35	3,550
6	37	12	32,4	2,842
7	60	18	30	3,020
8	30	13,5	45	0,987
9	30	18	60	
11	63	30	47,6	
13	30	14,5	48,3	3,047

Moyenne générale de l'excrétion urinaire de fluor par 24 h: 44,5% du F⁻ ingéré

du traitement. Il n'y a pas non plus de relation entre les quantités de fluor administrées, qui varient entre 30 et 66 mg/j., et le pourcentage retrouvé dans les urines. Autrement dit les sujets qui reçoivent 66 mg de fluor en fixent la même proportion que ceux qui en reçoivent 30 mg.

Les quantités de fluor dosées dans les biopsies-mêmes se situent autour de 3 g‰, seules 2 valeurs étaient nettement plus faibles (0,987 et 1,720 g‰ (Tab. 5).

Toxicité

Dans l'ensemble le composé fluoré a été très bien toléré. Seuls 3 malades ont manifesté des troubles digestifs mineurs (vomissements, renvois, ballonnement, diarrhée) qui ont disparu lorsque le fluor a été administré sous forme de comprimés entérosolubles. 2 malades ont signalé, au bout de 7 mois de traitement, des lourdeurs et de vagues douleurs dans les membres inférieurs. L'examen clinique n'a pas montré de diminution de la force musculaire ni d'atteinte de la sensibilité ou des réflexes ostéo-tendineux. Par prudence le traitement a été interrompu et les symptômes ont rapidement régressé. D'autres patients ont été traités pendant des périodes plus longues sans présenter le moindre trouble.

Aucun effet toxique ne s'est manifesté sur le sang. En ce qui concerne l'appareil urinaire, à part une leucocyturie constatée plusieurs fois chez des sujets âgés, le sédiment est resté normal et il n'y a jamais eu d'albuminurie. Quant à l'azote uréique sanguin, il est toujours resté au-dessous des valeurs pathologiques. Les tests concernant les fonctions rénales n'ont pas montré de modification pathologique après traitement, sauf dans un cas où la clearance à la créatinine, déjà pathologique au départ, a passé de 33 à 29 ml/min, où le pouvoir de concentration maximum a diminué (1030 avant traitement, 1015 après) et où l'élimination de la PSP en

1 h s'est abaissée de 46 à 23%. L'azote uréique et la créatinine sanguine étaient cependant à des valeurs normales. Cette patiente a été examinée un an plus tard: la néphropathie n'avait pas évolué, au contraire, puisque la clearance de la créatinine était de 49 ml/min et l'élimination de la PSP nettement meilleure. Une autre malade qui présentait des tests pathologiques au départ semble ne pas avoir été affectée par le fluor; en effet, la clearance de la créatinine et l'élimination de la PSP sont un peu meilleures à la fin du traitement et le pouvoir de concentration sensiblement le même.

Discussion

8 de nos 13 sujets ont répondu très favorablement au traitement. Il ne faut cependant pas perdre de vue que si la douleur représente pour le patient l'élément principal de sa maladie, elle ne permet en aucune façon de juger de l'efficacité d'un traitement de ce genre. Il est bien connu que l'ostéoporose a une évolution propre, indépendante de toute thérapeutique et que la diminution, voire la disparition du phénomène douloureux, n'est souvent qu'un épisode passager. Il semble que le soulagement apporté par le fluor persiste toutefois pendant des périodes plus longues qu'avec les traitements habituels (calcium, hormones anabolisantes, œstrogènes, etc.). Nous avons suivi des malades 2 ans après la fin de leur traitement au fluor et l'affection semblait toujours stabilisée. On a vu que la maladie de Paget semble particulièrement bien répondre à la thérapeutique fluorée [15, 69, 74, 75]; notre seul cas a également réagi très favorablement, bien que tardivement.

Les résultats des examens biologiques témoignent d'une action positive du fluor sur le métabolisme osseux. Presque tous les auteurs qui ont utilisé le fluor dans le traitement des maladies osseuses déminéralisantes mentionnent une positivité des bilans calciques ou plus simplement une diminution des calciuries. Dans notre étude cette baisse a également été constatée et est du même ordre que dans celle de BERNSTEIN et COHEN [14], soit environ 30%. Nous pensons comme ces auteurs qu'un traitement efficace de l'ostéoporose doit nécessairement positiver les bilans calciques, mais que l'inverse n'est pas vrai, et qu'il ne suffit pas qu'un médicament favorise la rétention calcique pour se voir attribuer un rôle bénéfique. Les bilans calciques positifs signalés dans la calcithérapie massive [59, 65] seraient dus, en fait, à une rétention apparente du calcium [56]. D'autre part ils diminuent avec le temps alors que, sous fluor, la rétention reste égale jusqu'à la fin du traitement, soit dans la plupart des cas pendant plus de six mois. Les hormones ou le calcium induisent des bilans calciques positifs après de brefs délais, parfois moins d'un mois, alors que le fluor n'agit sur l'excrétion urinaire qu'après deux ou trois mois [74, 75, 77] (cf. Fig. 4).

L'augmentation de l'hydroxyproline urinaire, même

si elle n'est pas statistiquement significative, présente un grand intérêt. On sait en effet que cet acide aminé qui se trouve presque exclusivement dans le collagène et en quantité minime dans l'élastine, est excrété en excès dans l'urine, non seulement lors de la dégradation du collagène mûr [88], mais également lors de la synthèse du collagène soluble [4]. C'est le cas notamment lors de la croissance [51], dans l'acromégalie [13], dans l'ostéomalacie [4, 22] et dans les métastases cancéreuses ostéoblastiques [48, 49]. L'augmentation de l'hydroxyproline urinaire, qui peut se voir en présence d'un taux de phosphatase alcaline normal [54], témoignerait d'un accroissement du collagène soluble nouvellement formé plutôt que du catabolisme du collagène osseux insoluble [48, 53]. Alors que dans l'ostéoporose l'excrétion urinaire d'acides aminés est normale [55, 89], elle peut augmenter sous traitement au fluor (dans 6 cas sur 10 dans notre série). Nous avons également constaté une nette augmentation de l'hydroxyproline urinaire sous l'influence du fluor chez notre malade pagétique, ce qui pourrait également être la traduction d'une synthèse accrue de collagène.

L'augmentation de la phosphatase alcaline semble un phénomène habituel sous traitement au fluor [3, 14, 73, 74]. Son élévation constatée chez 8 de nos malades en l'absence d'affection hépatique peut s'interpréter comme un indice d'une augmentation de l'activité cellulaire ostéoblastique; elle s'accompagne généralement d'une excrétion accrue d'hydroxyproline [22]. Cette corrélation, constatée chez 6 de nos sujets, ainsi que la diminution de calcium urinaire, permet de penser avec HOSLEY [49] que la synthèse du collagène osseux est augmentée dans ces cas et que l'équilibre dynamique entre la résorption du calcium et son apposition au niveau de l'os est rompu en faveur de l'apposition.

Nous avons renoncé à entreprendre des études radiodensitométriques. Les méthodes proposées [6, 25, 29, 52, 66] et appliquées parfois dans l'appréciation des traitements de l'ostéoporose [14, 65, 77] nous semblent en effet comporter trop d'imprécisions. La comparaison des radiographies faites avant et après traitement montre que l'affection osseuse ne semble pas avoir progressé sous traitement, bien que l'on constate deux fractures de la branche ischio-pubienne; celles-ci n'ont pas été remarquées par les patients qui signalaient au contraire une diminution de leurs douleurs osseuses; au moment de leur constatation elles étaient en voie de consolidation.

L'action du fluor s'est également manifestée sur le plan morphologique. Il existe une relation, d'une part entre la quantité journalière de fluor ingéré, la durée d'exposition et la quantité qui se fixe dans l'os, et d'autre part entre cette quantité retenue et les lésions observées. Nous avons trouvé de l'os tacheté dans deux biopsies contenant respectivement 0,987 et 1,72 g% de fluor, comme dans toutes les autres qui en contenaient environ 3 g. Chez l'animal les mêmes altérations ne s'observent qu'à partir de 2,5 g% [46]. L'os humain

serait donc plus sensible au fluor. Notre étude ne permet pas de juger de la quantité d'os néoformé. Des analyses quantitatives permettant de savoir si la masse totale du squelette est augmentée sous l'effet du fluor aux doses «thérapeutiques» font encore défaut. On sait en tout cas que la vitesse de formation de l'os nouveau n'est pas augmentée par le fluor [30], bien que le nombre de sites de formation osseuse soit considérablement accru [11, 31]. On s'est même demandé si le fluor n'induisait pas la formation d'un os nouveau anormal aux dépens de l'os normal [1]. Etant donné l'abondance de matériel pauvrement calcifié ressemblant à de l'ostéoïde [19, 92], de nombreux auteurs ont comparé l'image histologique de l'os déposé sous fluor à celle rencontrée dans l'ostéomalacie [12, 46, 73, 79]. La présence de ce matériel indiquerait un retard dans le processus de minéralisation [2, 74]. Nous n'avons pas rencontré d'aspect ostéomalacique dans notre série, le matériel déposé étant toujours calcifié. On possède peu de renseignements sur les propriétés mécaniques de cet os nouveau qui présenterait une résistance diminuée à la torsion et à l'extension dans les expériences faites sur l'animal [32]. L'os humain soumis à l'action thérapeutique du fluor ne semble en tout cas pas plus fragile qu'un os ostéoporotique non fluoré.

S'il est établi que le fluor favorise ou détermine la production d'os nouveau, on ne connaît pas très bien le devenir de ce matériel. En 1937 ROHLM [79] admettait déjà qu'après arrêt de l'exposition au fluor on peut voir, dans certains cas, une réparation osseuse et que l'os anormal est remplacé, au cours d'un processus lent, par de l'os normal. Selon FROST [33] l'os formé sous fluor serait remodelé par la suite en os lamellaire normal. Cette hypothèse est vérifiée partiellement par des travaux de REUTER et SCHENK [72] qui constatent dans une première phase l'apparition d'images de type ostéomalacique puis, si le traitement est poursuivi, une calcification de la substance ostéoïde et par là-même une consolidation de l'os.

En conclusion l'action du fluor s'est manifestée chez nos malades sur les plans clinique (diminution des douleurs dans la plupart des cas), biologique (paramètres suggérant une diminution de la résorption osseuse par rapport à l'apposition, normale ou augmentée) et histologique (formation d'os tacheté). Cette étude est en accord avec la plupart des observations publiées récemment dans la littérature et les complète. Cependant, compte tenu du nombre relativement restreint d'études cliniques, du manque de recul nécessaire à l'appréciation de l'effet de cette substance, de l'incertitude qui subsiste quant à la qualité de l'os néoformé sous son action, il convient d'insister sur le fait que ces observations ne doivent en aucun cas être considérées comme des indications formelles pour l'utilisation du fluor dans le traitement des ostéopathies atrophiques en médecine pratique. Comme nous l'avons dit au début de ce travail, ce sujet est encore au stade expérimental; on peut tout au plus prévoir que le fluor pourra peut-

être jouer un rôle utile dans la prévention de l'ostéopore par l'administration de faibles doses (1 mg/jour) dont l'innocuité est démontrée.

1. ADAMS P. H. et JOWSEY J.: Sodium fluoride in the treatment of osteoporosis and other bone diseases. *Ann. intern. Med.* 63, 1151 (1965).
2. ALTHERR E. W., BANKS R. E., BRUDEYOLD F., CLAYTON J. W. jr., GOLDWHITE H., KRANTZ J. C. jr., METCALF R. L., PATTISON F. L. M., PETERS R. A., RUDO F. G., SHUPE J. L., SMITH F. A., THOMAS M. D. et WEATHERELL J. A.: Pharmacology of fluorides. In: *Handbook of pharmacology*, Part 1. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1966.
3. ARMSTRONG W. D., BLUMQUIST C. H., SINGER L., POLLOCK M. E. et McLAREN L. C.: Sodium fluoride and cell growth. *Brit. med. J.* 1965/1, 486.
4. ANDERSON J., BANNISTER D. W., PARSONS V. et TOMLINSON R. W. S.: Total urinary hydroxyproline excretion in osteomalacia. *Calc. Tiss. Res.* 1, 183 (1967).
5. ANSELL B. M. et LAWRENCE J. S.: Fluoridation and the rheumatic diseases, a comparison of rheumatism in Watford and Leigh. *Ann. rheum. Dis.* 25, 67 (1966).
6. BARNETT E. et NORDIN B. E. C.: The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clin. Radiol.* 11, 166 (1960).
7. BAUD C. A. et MOGHISBUCHS M.: Données radiocristallographiques sur les changements de cristallinité en rapport avec le taux de fluor incorporé in vivo dans la substance minérale osseuse. *C.R. Acad. Sci. Paris* 260, 1793 (1965).
8. BAUD C. A. et SLATKINE S.: Données radiocristallographiques sur l'incorporation du fluor dans la substance minérale osseuse in vivo. *C.R. Acad. Sci. Paris* 255, 1801 (1962).
9. BAUD C. A. et SLATKINE S.: Fluoride metabolism and bone mineral substance. *Europ. Symp. calcif. Tiss.* 2, 89 (1965).
10. BAÜMLER J. et GLINZ E.: Bestimmung von Fluoridionen im Mikrogrammbereich. *Lebensmitteluntersuch. Hyg.* 55, 250 (1964).
11. BAYLINK D. J. et BERNSTEIN D. S.: The effects of fluoride therapy in metabolic bone disease. *Clin. Orthop.* 55, 51 (1967).
12. BELANGER L. F., VISEK W. J., LOTZ W. F. et COMAR C. L.: Rachitiform effects of fluoride feeding on the skeletal tissues of growing pigs. *Amer. J. Path.* 34, 25 (1958).
13. BENOIT F. L., THEIL G. B. et WATTEN R. H.: Hydroxyproline excretion in endocrine disease. *Metabolism* 12, 1072 (1963).
14. BERNSTEIN D. S. et COHEN P.: Use of sodium fluoride in the treatment of osteoporosis. *J. clin. Endocr.* 27, 197 (1967).
15. BERNSTEIN D. S., GURI C. D., COHEN P., COLLINS J. J. et TAMVAKOPOULOS S.: The use of sodium fluoride in metabolic bone disease. *J. clin. Invest.* 42, 916 (1963).
16. BERNSTEIN D. S., SADOWSKY N., HEGSTED D. M., GURI C. D. et STARE F. J.: Prevalence of osteoporosis in high- and low-fluoride areas in North Dakota. *J. Amer. med. Ass.* 198, 499 (1966).
17. BERRY W. T. C.: Study of incidence of mongolism in relation to fluoride content of water. *Amer. J. ment. Defic.* 62, 634 (1958).
18. BLACK M. M., KLEINER I. S. et BOLKER H.: The toxicity of sodium fluoride in man. *N.Y. St. J. Med.* 49, 1187 (1949).
19. CASS R. M., CROFT J. D., PERKINS P., NYE W., WATERHOUSE C. et TERRY R.: New bone formation in osteoporosis following treatment with sodium fluoride. *Arch. intern. Med.* 118, 111 (1966).
20. COHEN P. et GARDNER F. H.: Induction of subacute skeletal fluorosis in a case of multiple myeloma. *New Engl. J. Med.* 271, 1129 (1964).
21. COHEN P. et GARDNER F. H.: Induction of skeletal fluorosis in two common demineralizing disorders. *J. Amer. med. Ass.* 195, 962 (1966).
22. CRABBE P. et ISSELBACHER K. J.: Urinary hydroxyproline excretion in malabsorption states. *Gastroenterology* 48, 307 (1965).
23. DE DEUXCHAISSNES C. N. et KRANE S. M.: Paget's disease of bone. *Medicine* 43, 233 (1964).
24. DEMOLE V. et HELD A. J.: Fluor et santé générale. *Schweiz. med. Wschr.* 83, 362 (1953).
25. DOYLE F. H.: Ulnar bone mineral concentration in metabolic bone diseases. *Brit. J. Radiol.* 34, 698 (1961).
26. DULL T. A. et HENNEMAN P. H.: Urinary hydroxyproline as an index of collagen turnover in bone. *New Engl. J. Med.* 268, 132 (1963).
27. EAMES E. D., ZIPKIN I., HARPER R. A. et POSNER A. S.: Small-angle X-ray diffraction analysis of the effect of fluoride on human bone apatite. *Arch. oral Biol.* 10, 161 (1965).
28. Editorial: Sodium fluoride in bone disease. *New Engl. J. Med.* 269, 216 (1963).
29. ENGSTRÖM A. et WELIN S.: A method for the quantitative roentgenological determination of the amount of calcium salts in bone tissue. *Acta radiol. (Stockh.)* 31, 483 (1949).
30. EPKER B. N.: Effect of fluoride on appositional rate of haversian bone formation. *J. oral Surg.* 25, 515 (1967).
31. EPKER B. N.: A quantitative microscopic study of bone-remodeling and balance in a human with skeletal fluorosis. *Clin. Orthop.* 55, 87 (1967).
32. EVANS F. G.: Stress and strain in bones. Ch. C. Thomas Publ., Springfield 1957.
33. FROST H. M.: The bone dynamics in osteoporosis and osteomalacia. Ch. C. Thomas Publ., Springfield 1966.
34. GALL M. G. et BRILIN L. J.: Sodium fluoride and optic neuritis. *Brit. med. J.* 1964/11, 355.
35. GOGGIN J. E., HADDON W., HAMBLY G. S. et HOVELAND J. R.: Incidence of femoral fractures in postmenopausal women. *Publ. Hlth Rep.* 80, 1005 (1965).
36. GOLDBERGER P.: The inhibition of bone resorption in tissue culture by nontoxic concentrations of sodium fluoride. *Israel J. med. Sci.* 3, 617 (1967).
37. GRON P., MCCANN H. G. et BERNSTEIN D.: Effect of fluoride on human osteoporotic bone mineral. A chemical and crystallographic study. *J. Bone Jt Surg.* 48 A, 892 (1966).
38. GYSIL C.: Fluor et stomatologie. Essai d'une introduction encyclopédique à l'étude des rapports du fluor avec la science et la médecine dentaire. *Rev. belge Stomat.* 54, 5 (1957).
39. HILD A. J.: Fluor, carie dentaire et thyroïde: Observations faites en Valais. *Schweiz. Mschr. Zahnheilk.* 61, 695 (1951).
40. HELD A. J.: Métabolisme du fluor. *Praxis* 1946, no 45.
41. HILD A. J.: Fluor et glande thyroïde. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* 9, 132 (1953).
42. HELD A. J. et DEMOLE V.: Innocuité du fluor à doses optimales. *Schweiz. Mschr. Zahnheilk.* 63, 41 (1953).
43. HEYROTH F. F.: Toxicological evidence for the safety of the fluoridation of public water supplies. *Amer. J. publ. Hlth* 42, 1568 (1952).
44. HIGGINS B. A., NASSIM J. R., ALEXANDER R. et HILB A.: Effect of sodium fluoride on calcium, phosphorus and nitrogen balance in patients with Paget's disease. *Brit. med. J.* 1965/1, 1159.
45. HODGE H. C.: Safety factors in water fluoridation based on the toxicology of fluorides. *Proc. Nutr. Soc.* 22, 111 (1963).
46. HODGE H. C. et SMITH F. A.: Fluorine chemistry. J. H. SIMMONS, éd. Academic Press, New York 1965.
47. HODGES P. C., FAREED O. J., RUGGY G. et CHUDROFF J. S.: Skeletal sclerosis in chronic sodium fluoride poisoning. *J. Amer. med. Ass.* 117, 1938 (1941).
48. HOSLEY H. F. et TAFT E. G.: Hydroxyproline excretion in cancer. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* 6, 30 (1965).
49. HOSLEY H. F., TAFT E. G., OLSON K. B., GATES S. et BEEBE R. T.: Hydroxyproline excretion in malignant neoplastic disease. *Arch. intern. Med.* 118, 565 (1966).
50. JACKSON D. et WEIDMANN S. M.: Fluoride in human bone related to age and the water supply of different regions. *J. Path. Bact.* 76, 451 (1958).

51. JONES C. R., BERGMAN M. W., KITTNER P. et PIGMAN W. W.: Urinary hydroxyproline excretion in normal children and adolescents. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 115, 85 (1964).
52. KEANE B. E., SPIEGLER G. et DAVIS R.: Quantitative evaluation of bone mineral by a radiographic method. *Brit. J. Radiol.* 32, 162 (1959).
53. KLEIN L., ALBERTSEN K. et CURTISS P. H.: Urinary hydroxyproline in hyperparathyroidism: a study of three cases with and without bone lesions. *Metabolism* 11, 1023 (1962).
54. KLEIN L., LAFFERTY F. W., PEARSON O. H. et CURTISS P. H.: Correlation of urinary hydroxyproline, serum alkaline phosphatase and skeletal calcium turnover. *Metabolism* 13, 272 (1964).
55. KOCHER P.: Etude de l'hydroxyprolinurie dans les ostéopathies. *Path. et Biol.* 14, 1020 (1966).
56. LAFFERTY F. W., SPENCER G. E. et PEARSON O. H.: Effects of androgens, estrogens and high calcium intakes on bone formation and resorption in osteoporosis. *Amer. J. Med.* 36, 514 (1964).
57. LARGENT E. J.: Ingestion, inhalation, excretion and storage of fluoride by man. In: *Fluorosis. The Health aspects of fluorine compounds*. Ohio State Univ. Press, Columbus 1961.
58. LEONE N. C., STEVENSON C. A., HILBISH T. F. et SOSMAN M. C.: A roentgenologic study of a human population exposed to high-fluoride domestic water. A ten years study. *Amer. J. Roentgenol.* 74, 874 (1955).
59. LICHTWITZ A., DE SÈZE S., PARLIER R., HIOCO D., MIRAVET L. et LANHAM C.: Le traitement actuel des ostéoporoses. *Sem. Hôp. Paris* 38, 2055 (1962).
60. LUKERT B. P., BOLINGER R. E. et MLEK J. C.: Acute effect of fluoride on 45 calcium dynamics in osteoporosis. *J. clin. Endocr.* 27, 828 (1967).
61. MØLLER P. F. et GUDJONSSON S. V.: Massive fluorosis of bone and ligaments. *Acta radiol. (Stockh.)* 13, 269 (1932).
62. MUHLER J. C. et HINE M. K.: Fluorine and dental health. The pharmacology and toxicology of fluorine. Staples Press, London 1960.
63. NEER R. M., ZIPKIN I., CARBONE P. P. et ROSENBERG L. E.: Effect of sodium fluoride therapy on calcium metabolism in multiple myeloma. *J. clin. Endocr.* 26, 1059 (1966).
64. NEUMAN W. F., NEUMAN M. W., MAIN E. R., O'LEARY J. et SMITH F. A.: The surface chemistry of bone. II. Fluorine deposition. *J. biol. Chem.* 187, 655 (1950).
65. NORDIN B. E. C. et SMITH D. A.: Le traitement de l'ostéoporose. *Triangle* 6, 273 (1964).
66. NORDIN B. E. C. et SMITH D. A.: Diagnostic procedures in disorders of calcium metabolism. J. A. Churchill Ltd., London 1965.
67. PETROVIC A. et SHAMBAUGH G. E. jr.: Promotion of bone calcification by sodium fluoride. *Arch. Otolaryng.* 83, 162 (1966).
68. PINET F. et PINET A.: Lésions dentaires et osseuses des fluoroses chroniques endémiques. *Grenoble médico-chir.* 1, 25 (1963).
69. PURVES J. J.: Some effects of administering sodium fluoride to patients with Paget's disease. *Lancet* 1962/II, 1188.
70. RAPAPORT I.: Contribution à l'étude du mongolisme. Rôle pathogénique du fluor. *Bull. Acad. nat. Méd.* 140, 529 (1956).
71. REUTTER F. W.: Zur Therapie der Osteoporose. *Praxis* 1967, 1276.
72. REUTTER F. W. et SCHENK R. K.: Communication à la Société suisse de médecine physique et de rhumatologie. Symposium on fluoride in medicine. Bad Ragaz, 1969 (non publ.).
73. REUTTER F. W. et SIEBENMANN R.: Die Wirkung von Natriumfluorid bei metabolischen Knochenerkrankungen. *Helv. med. Acta* 32, 493 (1965).
74. RICH C. et ENSINK J.: Effect of sodium fluoride on calcium metabolism of human beings. *Nature (Lond.)* 19, 184 (1961).
75. RICH C. et ENSINK J.: Effect of sodium fluoride in subjects with metabolic bone disease. *Clin. Res.* 10, 118 (1962).
76. RICH C., ENSINK J. et IVANOVICH P.: The effects of sodium fluoride on calcium metabolism of subjects with metabolic bone diseases. *J. clin. Invest.* 43, 545 (1964).
77. RICH C. et IVANOVICH P.: Response to sodium fluoride in severe primary osteoporosis. *Ann. intern. Med.* 63, 1069 (1965).
78. RICHARDSON S. et McCANN H. G.: The determination of microamounts of fluoride by means of fluoride electrode. *Abstr. 45th Meeting Internat. Ass. dent. Res.* 164, 77 (1967).
79. ROHOLM K.: Fluorine intoxication. H. K. Lewis & Co. Ltd., London 1937.
80. ROSE G. A.: A study of the treatment of osteoporosis with fluoride therapy and high calcium intake. *Proc. roy. Soc. Med.* 58, 436 (1965).
81. ROSE G. A.: A critique of modern methods of diagnosis and treatment of osteoporosis. *Clin. Orthop.* 55, 17 (1967).
82. SAUERBRUNN B. J. L., RYAN C. M. et SHAW J. F.: Chronic fluoride intoxication with fluorotic radiculomyelopathy. *Ann. intern. Med.* 63, 1074 (1965).
83. SCHMIDT H. J.: Wirkungen übermässiger Fluorzufuhr auf den Organismus. *Dtsch. Zahnärztebl.* 6, 276 (1967).
84. SCHRAER H., POSNER A. S., SCHRAER R. et ZIPKIN I.: Effect of fluorine on bone «crystallinity» in the growing rat. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* 64, 565 (1962).
85. SINGH A. et JOLLY S. S.: Endemic fluorosis. With particular reference to fluorotic radiculo-myelopathy. *Quart. J. Med. (N.S.)* 30, 357 (1961).
86. SINGH A., JOLLY S. S. et BANSAL B. C.: Skeletal fluorosis and its neurological complications. *Lancet* 1961/I, 197.
87. SINGH A., JOLLY S. S., BANSAL B. C. et MATHUR C. C.: Endemic fluorosis: epidemiological, clinical and biochemical study of chronic fluorine intoxication in Punjab (India). *Medicine* 42, 229 (1963).
88. SMITH D. A. et NORDIN B. E. C.: The relation between calcium balance and hydroxyproline excretion in osteoporosis. *Proc. roy. Soc. Med.* 57, 868 (1964).
89. SRIKANTIA S. G. et SIDDIQUI A. H.: Metabolic studies in skeletal fluorosis. *Clin. Sci.* 28, 477 (1965).
90. STEVENSON C. A. et WATSON A. R.: Fluoride osteosclerosis. *Amer. J. Roentgenol.* 78, 13 (1957).
91. VUILLE R.: Méthode de dosage de l'hydroxyprolinurie (non publiée).
92. WEATHERALL J. A. et WEIDMANN S. M.: The skeletal changes of chronic experimental fluorosis. *J. Path. Bact.* 78, 233 (1959).
93. YATES C., DOTY S. et TALMAGE R. V.: Effects of sodium fluoride on calcium homeostasis. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 115, 1103 (1964).
94. ZIPKIN I., POSNER A. S. et EANES E. M.: The effect of fluoride on the X-ray-diffraction pattern of the apatite of human bone. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* 59, 255 (1962).

Remerciements

Je tiens à exprimer ici ma profonde reconnaissance à mon maître le Prof. BERNARD COURVOISIER qui, par ses conseils et ses encouragements, m'a permis de mener à bien ce travail. Je remercie également très vivement le Prof. C.-A. BAUD (Institut de morphologie de l'Université de Genève) qui s'est chargé avec tant d'intérêt de l'examen microscopique et microradiographique des biopsies osseuses. Mes remerciements vont aussi au Dr R. ZENDER, directeur du laboratoire de l'Hôpital de La Chaux-de-Fonds, qui a bien voulu exécuter les calculs statistiques et au personnel de son laboratoire où ont été effectués les dosages biologiques.

J'exprime enfin toute ma gratitude à Zyma, Nyon, pour son aide généreuse sans laquelle ce travail n'aurait pu être mené à bonne fin.

